

Cirugía metabólica: ¿una nueva alternativa para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2?

Enrique Lanzarini S., Attila Csendes J., Hanns Lembach, Juan Carlos Molina Y., Karin Papapietro V., Verónica Araya Q.

Departamento de Cirugía, HCUCh.

SUMMARY *Type 2 Diabetes Mellitus is a global epidemic. Classical studies have demonstrated the benefits of tight glycemic control, showing a decrease in complications and mortality. Current therapy based on changes in lifestyle and medication accomplishes these goals in an insufficient number of patients. Follow up of obese patients undergoing bariatric surgery has shown us a significant reduction in overweight and control comorbidities. In diabetic patients, there is adequate glycemic control, decreased insulin resistance, and decrease in glycosylated hemoglobin. The pathophysiological mechanisms that explain these effects are being studied, and includes benefits associated with significant and sustained weight loss, and mechanisms independent of weight loss that appear early after surgery. The latter would be due to changes in GI anatomy induced by surgery, including activation of the entero insular axis, exclusion of the foregut, and stimulation of the distal ileum with enhanced incretin production. Since the surgery seems to have an effect on diabetes that is primary, specific and independent of weight loss, authors have suggested the idea of extending surgical indication to diabetic patients with BMI <35. Initial surgical experience in this group of patients show encouraging results, however, at this point there is insufficient data to generalize its indication. The results of ongoing surgical protocols will help to clarify the role of surgery in the treatment of Type 2 Diabetes in patients with BMI <35.*

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) afecta a aproximadamente 150 millones de personas en el mundo. Ha mostrado un ritmo de crecimiento muy acelerado, con estimaciones que esperan duplicación de su prevalencia durante la próxima década⁽¹⁾. En Chile, la encuesta nacional de salud encuentra una prevalencia estimada de 4,2%, lo que plantea un importante problema de salud

pública⁽²⁾. El tratamiento de la DM2 hasta ahora se ha basado en modificaciones del estilo de vida y la dieta, asociado a tratamiento farmacológico con hipoglicemiantes orales o insulina. Estudios clásicos han demostrado los beneficios de un control estricto de la glicemia en términos de control de complicaciones de la DM2 y disminución de la mortalidad; sin embargo, el tratamiento actual logra estas metas en un número reducido de pacientes⁽¹⁾.

El seguimiento de los pacientes sometidos a distintas variedades de cirugía para la obesidad reveló una disminución sistemática del exceso de peso, y un efectivo control de las comorbilidades asociadas a la obesidad, incluyendo hipertensión arterial, insulinoresistencia, dislipidemia y diabetes mellitus tipo 2⁽³⁾. Para el caso particular de la diabetes, los resultados postoperatorios muestran sistemáticamente un adecuado control glicémico, una normalización de la insulinemia y una disminución de hemoglobina glicosilada, efectos que se instalan precozmente y que ocurren en el 80 a 100% de los obesos operados⁽⁴⁾. Investigaciones posteriores han revelado la independencia de este efecto metabólico respecto a la baja de peso del paciente, hecho demostrado bajo distintos modelos experimentales en animales y posteriormente en humanos. Los mecanismos responsables de este efecto se encuentran en estudio y se sintetizan en la teoría actual que incluye la activación del eje enteroinsular, con exclusión del intestino proximal (duodeno – yeyuno) y estimulación del íleon distal.

Las altas tasas de remisión o mejoría objetiva de la DM2 obtenidas en los obesos severos con tratamiento quirúrgico, indican que la cirugía parece ser el mejor tratamiento disponible para la diabetes en este grupo de enfermos, hecho que se ha reflejado en la guía *Standars of Medical Care in Diabetes 2009*, publicada por la Asociación Americana de Diabetes que recomienda el tratamiento quirúrgico de los pacientes diabéticos con IMC > 35⁽⁵⁾.

A la luz de estos resultados, y dado que la cirugía parece tener un efecto sobre la diabetes que es primario, específico e independiente de la baja de peso, distintos autores han planteado la posibilidad de extender la indicación a los obesos leves (IMC < 35) y a diabéticos con sobrepeso (IMC entre 25 y 30)⁽³⁾.

DIABETES Y TRATAMIENTO MÉDICO ACTUAL

Sabemos que la DM2 es una enfermedad crónica y progresiva. El estudio UKPDS, realizado en diabéticos tipo 2 con intervención farmacológica y seguimiento de 15 años, observó que los niveles de glicemia y hemoglobina glicosilada fueron al alza progresivamente pese a cualquier tratamiento⁽⁶⁾.

El tratamiento actual de la DM2 se basa en dieta, ejercicio y diferentes niveles de terapia farmacológica. El tratamiento farmacológico no ha logrado modificar el curso progresivo de la enfermedad, existiendo actualmente controversia en cuanto a la seguridad a largo plazo de las distintas clases farmacéuticas y de las metas de control glicémico.

CIRUGÍA Y DM2

La experiencia acumulada en el tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida ha mostrado que la DM2 puede ser controlada mediante cirugía. Buchwald mostró en un metaanálisis que cerca del 85% de los pacientes obesos mórbidos con DM2 permanecían euglicémicos a más de 14 años de seguimiento, con remisión de esta patología en más del 75%, lo que fue más frecuente en la derivación biliopancreática (98,9%), seguida por el *bypass* gástrico (83,7%) y en menor proporción para las técnicas sólo restrictivas (47,9% para banda gástrica)⁽⁴⁾.

La restricción gástrica y la derivación del tránsito intestinal son los principales cambios que explican la baja de peso y los cambios metabólicos después de una cirugía bariátrica. Las diferentes técnicas utilizadas se diferencian en la capacidad del estómago remanente y en el segmento y cantidad de intestino delgado que queda expuesto al tránsito alimentario⁽⁷⁾. El *bypass* gástrico es una de las técnicas más frecuentemente utilizadas, incluye una restricción importante del volumen gástrico y un desvío del alimento hasta el yeyuno

medio o distal, quedando gran parte del estómago, duodeno y yeyuno proximal excluidos del circuito alimentario⁽⁸⁾.

Los mecanismos fisiopatológicos responsables de los beneficios observados en el control metabólico de los diabéticos posterior a la cirugía se encuentran actualmente en estudio; sin embargo, existen ya algunas teorías que podrían explicar estos resultados:

- **Baja de peso:** sabemos que la obesidad es un potente factor de riesgo para el desarrollo y progresión de la diabetes a través del desarrollo de insulino resistencia, secreción de citocinas inflamatorias y deterioro de la masa de células beta pancreáticas. Sabemos también que la baja de peso inducida por métodos tradicionales tiene un efecto categórico en la prevención del desarrollo de diabetes y que mejora significativamente el control metabólico y reduce la mortalidad de los ya diabéticos⁽⁹⁻¹¹⁾. La disminución del exceso de peso inducida por la cirugía bariátrica es significativamente mayor a la lograda por métodos no quirúrgicos y tiende a mantenerse en el tiempo con seguimientos publicados hasta 15 años⁽¹²⁾. Los estudios de seguimiento han demostrado efectos beneficiosos sobre el control de la diabetes, insulinoresistencia, hipertensión arterial y otras comorbilidades asociadas a la obesidad, tanto en cirugías restrictivas como malabsortivas y parecen ser proporcionales a la baja de peso e inversamente proporcionales al tiempo de evolución de la diabetes⁽¹³⁾.
- **Activación del eje entero insular:** la glicemia se normaliza en una fase precoz del período postoperatorio, antes que exista una pérdida significativa de peso⁽⁹⁾. Esto sugiere que el cambio anatomofuncional de la cirugía contribuye a tal mejoría (Figura 1). La presencia de nutrientes en segmentos distales del intestino genera la

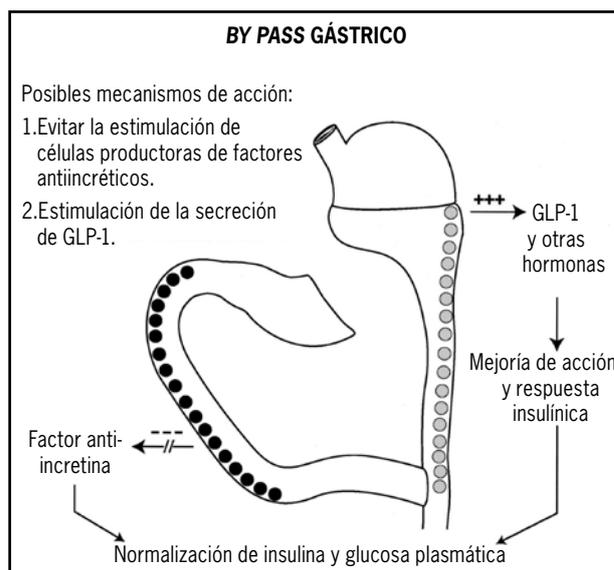


Figura 1. Hipótesis acerca del mecanismo responsable del control de la diabetes posterior al *bypass* gástrico⁽³⁾.

producción de enterohormonas en células del epitelio intestinal (hipótesis del intestino distal). Estas hormonas tienen efecto específico en la célula beta pancreática estimulando la secreción de insulina⁽⁹⁾. Por otro lado, la exclusión de segmentos proximales del intestino generaría una disminución en la secreción de ciertos péptidos de contrarregulación (hipótesis del intestino proximal).

1. Teoría del intestino distal: las modificaciones del tránsito intestinal inducidas por el *bypass* gástrico y otras variedades de cirugía bariátrica, producen una llegada precoz del alimento al intestino distal (yeyuno distal – íleon), generando una estimulación de las células L del epitelio intestinal, con producción de GLP-1 y PYY (péptido anorexígeno y con efecto incretina). Este perfil de secreción de enterohormonas se establece precozmente en el postoperatorio, antes de que se produzca variación significativa del peso corporal del paciente, hecho demostrado en un estudio clínico por Rubino (2004)⁽¹⁴⁾ y posteriormente refrendado en la literatura⁽⁹⁾.

2. Teoría del intestino proximal: Hickey (1998)⁽¹⁵⁾ y Pories (2001)⁽¹⁶⁾ fueron los primeros en señalar directamente la posible función de la exclusión del intestino proximal en la remisión de diabetes tipo 2 después de *bypass* gástrico en pacientes obesos, sugiriendo el exceso de producción de un “péptido diabetogénico” en duodeno y yeyuno proximal. Más tarde, el trabajo experimental realizado por Rubino y cols. en ratas Goto Kakizaky (ratas diabéticas no obesas) demostró con éxito esta hipótesis al inducir quirúrgicamente una remisión de la DM2 mediante la exclusión del intestino proximal y luego revertir los cambios al restablecer el paso normal de los alimentos en este segmento. Este grupo también propuso la existencia de “señales diabetogénicas” provenientes del intestino proximal denominándolas factores antiincretinas⁽¹⁷⁾. Investigación reciente en la teoría del intestino proximal propone al glucagón intestinal y al péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) como los posibles factores antiincretinas⁽¹⁸⁾.

INCRETINAS

La secreción de insulina después de la ingestión de alimentos no sólo depende de los niveles de glicemia, también del efecto insulínico de hormonas del tracto gastrointestinal denominadas incretinas. Está establecido que la glucosa administrada por vía intestinal estimula la secreción de incretinas, lo que genera un estímulo a nivel pancreático para la secreción de insulina. Esta secreción de insulina estimulada por la glucosa enteral es mayor que si la misma dosis de glucosa se administra por vía endovenosa, lo que se ha denominado efecto incretina. Sin embargo, parece ser que la secreción de incretinas no solo depende del estímulo enteral, ya que otros factores como el nivel de insulina parecen influir en su secreción. Existe evidencia de que mayores niveles de insulina circulante ob-

servados en pacientes con resistencia a la insulina generarían una disminución de la respuesta precoz de incretinas ante una comida mixta, planteando un posible *feedback* negativo de la insulina sobre la secreción de incretinas⁽¹⁹⁾.

La incretina más estudiada en la actualidad por el rol que jugaría en la fisiopatología de la DM2 corresponde al GLP-1 (*glucagón-like peptide-1*), que es producida en el sistema nervioso central y las células L del íleon, producto del gen del pre-pro-glucagón, es rápidamente secretada después de la ingesta de alimentos, de manera proporcional a la ingesta calórica⁽²⁰⁾. Tiene efecto sacietógeno y posiblemente afecta el peso a largo plazo. Existe evidencia que sugiere que la secreción de GLP-1 en respuesta a la ingestión de alimentos está reducida en obesos y que la pérdida de peso normaliza estos niveles⁽²¹⁾. Aparte del control del hambre, también aumenta la secreción de insulina, estimulando el gen de la insulina y potencia todos los pasos de su biosíntesis. Además reduce la motilidad gástrica y la secreción de glucagón. Evidencia experimental reciente en ratas, sugiere que el GLP-1 induce la proliferación y neogénesis de la célula beta e inhibe su apoptosis, lo que sugiere un efecto protector sobre la reserva de células beta⁽²²⁾. Respecto al efecto del GLP-1 sobre la sensibilidad a la insulina, esta incretina mejora el uso de glucosa por las células y disminuye la producción hepática de glucosa, mejorando la respuesta insulínica ante una prueba de tolerancia a la glucosa endovenosa. Sin embargo, la infusión de GLP-1 en pacientes con *clamp* hiperinsulinémico euglicémico no ha mostrado un aumento directo en los niveles de sensibilidad a la insulina⁽¹⁹⁾.

CIRUGÍA EN DIABÉTICOS CON IMC <35

Recientemente la discusión sobre el tratamiento quirúrgico de la diabetes se ha trasladado desde los pacientes obesos severos (IMC > 35), en quienes ya se tiene importante evidencia acumulada, hacia los

diabéticos con obesidad leve (IMC 30 a 35) y los diabéticos con sobrepeso (IMC 25 a 30). El año 2002, Rubino y cols.⁽³⁾ en una revisión acerca del tratamiento quirúrgico de la diabetes, plantean un modelo fisiopatológico del eje enterohormonal en los pacientes diabéticos y su modificación posterior a la cirugía de la obesidad, específicamente *bypass* gástrico y derivación biliopancreática. En este artículo citan experiencias iniciales de cirugía (derivación biliopancreática) en diabéticos con IMC 30 a 35 con resultado favorable (Noya, 1998). Recientemente hemos publicado los resultados en el control glicémico de pacientes diabéticos tipo 2 sometidos a gastrectomía y reconstruidos con Y de Roux, por indicación distinta a obesidad (principalmente cáncer), con tasa de remisión de la enfermedad en el 65% de ellos y mejoría en un 30%⁽²³⁾. Otros autores han publicado experiencia quirúrgica inicial en diabéticos con IMC < 35 destacando el trabajo de Argelles, Pareja, Cohen^(24,25) y Ramos⁽²⁶⁾, todos

ellos con *bypass* duodeno yeyunal, y con resultados favorables en términos de control metabólico a corto plazo. Aunque los resultados publicados son prometedores, la experiencia es aun escasa, no existiendo hasta la fecha evidencia suficiente para recomendar en forma generalizada el tratamiento quirúrgico de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con IMC < 35. En este momento se encuentran en curso protocolos de investigación en este tema en centros de distintas partes del mundo, incluyendo nuestro Hospital, que desde el año 2008 comenzó un protocolo de tratamiento quirúrgico de la diabetes en IMC < 35 mediante *bypass* duodeno yeyunal y *bypass* gástrico modificado. Los resultados de éste y otros protocolos nos mostrarán en el futuro qué rol juega la cirugía en el tratamiento quirúrgico de los diabéticos con obesidad leve y sobrepeso, cuál es la cirugía más indicada y qué grupo de diabéticos son los potenciales beneficiarios de este procedimiento.

REFERENCIAS

1. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPD 34). *Lancet* 1998;352:854–65.
2. Encuesta Nacional de Salud, MINSAL 2003.
3. Rubino F, Gagner M. Potential of Surgery for Curing Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Surg* 2002;236:554–9.
4. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen M, Pories W, Fahrenbach K *et al*. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292:1724-37.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2009. *Diabetes Care* 2009;32:S13-61.
6. UKPDS 33. *Lancet* 1998;352:837-53.
7. Flanebaum L. Mechanisms of weight loss after surgery for clinically severe obesity. *Obes Surg* 1999;9:516-23.
8. Capella JF, Capella RF. The weight reduction operation of choice: vertical banded gastroplasty or gastric bypass? *Am J Surg* 1996;171:74-9.
9. Dixon J. Obesity and Diabetes: The Impact of Bariatric Surgery on Type-2 Diabetes. *World J Surg* 2009;10:2014-21.
10. Williamson DF, Thompson TJ, Thun M, Flanders D, Pamuk E, Byers T. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1499–504.
11. Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, Bray GA, Bright R, Clark JM *et al*. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2007;30:1374–83.
12. Pories W, Swanson M, MacDonald K. Who Would Have Thought It? An Operation Proves to Be the Most Effective Therapy for Adult-Onset Diabetes Mellitus. *Ann Surg* 1995;222:339-50.
13. Pontiroli AE, Pizzocri P, Librenti MC, Vedani P, Marchi M, Cucchi E *et al* Laparoscopic adjustable gastric banding for the treatment of morbid (grade 3) obesity and its metabolic complications: a three-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3555–61.
14. Rubino F, Gagner M, Gentileschi P, Kini S, Fukuyama S, Feng J *et al*. The early effect of the roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann Surg* 2004;240:236-42.
15. Hickey M, Pories W, Mac Donald K, Cory K, Dohm G, Swanson M *et al*. A new paradigm for type 2 diabetes mellitus. Could it be a disease of the foregut? *Ann Surg* 1998;227:637-44.
16. Pories WJ, Albrecht RJ. Etiology of type II diabetes mellitus: role of the foregut. *World J Surg* 2001;25:527-31.
17. Rubino F, Marescaux J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. *Ann Surg* 2004;239:1–11.
18. Knop FK. Resolution of type 2 diabetes following gastric bypass surgery: involvement of gut-derived glucagon and glucagonotropic signalling? *Diabetología* 2009 (en prensa).
19. Rask E, Olsson T, Soderberg S, Johnson O, Seckl J, Holst J *et al*. Impaired incretin response after a mixed meal is associated with insulin resistance in nondiabetic men. *Diabetes Care* 2001;24:1640-5.

20. Holst J. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1): an intestinal hormone, signaling nutritional abundance, with an unusual therapeutic potencial. *Trends Endocrinol Metab* 2005;90:359-65.
21. Wynne K, Stanley S, Bloom S. The gut and regulation of body weight. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2576-82.
22. Brubaker PL, Drucker DJ. Minireview: glucagon-like peptides regulate cell proliferation and apoptosis in the pancreas, gut, and central nervous system. *Endocrinology* 2004;145:2653-9.
23. Lanzarini E, Csendes A, Lembach H, Molina JC, Silva JL. Evolution of type 2 diabetes mellitus in non morbid gastrectomized patients with Roux en Y reconstruction: retrospective study. *World J Surg* 2010;34:2098-2102
24. Cohen R, Pinheiro JS, Correa JL, Schiavon CA. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for BMI < 35 kg/m(2): a tailored approach. *Surg Obes Relat Dis* 2006;2:401-4.
25. Cohen RV, Schiavon CA, Pinheiro JS, Correa JL, Rubino F. Duodenal-jejunal bypass for the treatment of type 2 diabetes in patients with body mass index of 22-34 kg/m²: a report of 2 cases. *Surg Obes Relat Dis* 2007;3:195-7.
26. Ramos A, Galvão Neto M, de Souza Y, Galvão M, Murakami A, Silva A, Canseco E *et al.* Laparoscopic duodenal-jejunal exclusion in the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with BMI < 30 kg/m² (LBMI). *Obes Surg* 2009;19:307-12.

CORRESPONDENCIA

Dr. Enrique Lanzarini Sobrevía
Departamento de Cirugía
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Fono: 978 8334
E-mail: lanzarinisobrevia@yahoo.com

